

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-5425

⑤Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成3年(1991)1月11日

A 61 K 31/54  
 // C 07 D 279/02  
 417/12

ACL

7431-4C  
 9051-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭発明の名称 抗潰瘍剤

⑯特 願 平1-138098

⑰出 願 平1(1989)5月31日

特許法第30条第1項適用 1989年3月1日、日本薬学会第109年会組織委員会発行の「日本薬学会第109年会講演要旨集IV」に発表

⑱発明者 佐藤 利夫 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号  
 ⑱発明者 松本 仁 徳島県徳島市八万町下福万125-22  
 ⑱発明者 掛川 寿夫 徳島県徳島市沖浜東3-59 シティコーポ木村307号  
 ⑱発明者 池田 哲之 徳島県徳島市山城西2-63 奥田ビル106号  
 ⑱発明者 西木 まゆみ 徳島県徳島市下助任町4-10-3  
 ⑲出願人 株式会社日本ハイボックス 東京都八王子市松ケ谷1759番地  
 ⑳代理人 弁理士 中村 静男

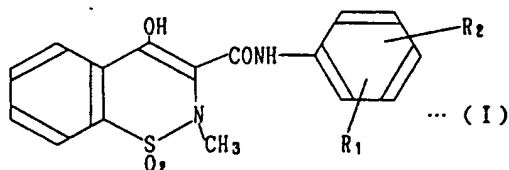
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

抗潰瘍剤

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 下記一般式(I)



(但し、 $R_1$  は2-COOH、3-COOH、4-COOHおよび2-(5'-テトラゾイル)基からなる群より選択される1種の置換基であり、 $R_1$  が2-COOHのとき  $R_2$  はHまたは4-NO<sub>2</sub>、 $R_1$  が3-COOH、4-COOHまたは2-(5'-テトラゾイル)基のとき  $R_2$  はHである)

で表されるチアジン-1, 1-ジオキシド誘導

体を有効成分として含有することを特徴とする抗潰瘍剤。

## 3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、消化性潰瘍の治療薬として好適な抗潰瘍剤に関する。

[従来の技術]

胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍の成因については未だ明らかではないが、攻撃因子(胃酸、ペプシン、ガストリン等)と防御因子(胃粘液、粘膜血流、肉芽増殖など胃粘膜保護修復に関与すると考えられる諸因子)のバランスが破綻するために発生するという説が一般的である。したがって消化性潰瘍の内科的治療は、攻撃因子を抑制する攻撃因子抑制剤または防御因子を増強する防御因子増強剤を投与することにより行われている。

攻撃因子抑制剤としては、炭酸水素ナトリウムや炭酸マグネシウム等の制酸剤、硫酸アトロピンや臭化ブチルスコポラミン等の抗コリン剤、シメチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤等が使用

されており、防御因子増強剤としては、ビタミンU製剤やL-グルタミン製剤などの抗潰瘍性因子剤、塩酸セトラキサート、ゲファルナート製剤、グリチルリチン誘導体等の粘膜機能亢進剤等が使用されている。

これらの攻撃因子抑制剤や防御因子増強剤は、単独あるいは併用して投与されるが、特にシメチジン等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤は他の抗潰瘍剤に比べて優れた抗潰瘍性を示す半面、潰瘍が完全に治癒する前に服用を止めると潰瘍が再発し悪化しやすいために、防御因子増強剤と併用して投与されることが多い。

なお、ストレス潰瘍の内科的治療には、攻撃因子抑制剤や防御因子増強剤の他、鎮静・精神安定剤等の中枢性抗潰瘍剤も使用されている。

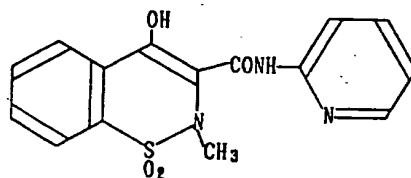
[発明が解決しようとする課題]

本発明は、このような消化性潰瘍の内科的治療の現状に鑑み、消化性潰瘍の内科的治療の多様化を図るべくなされたものであり、本発明の目的は、防御因子増強剤として有用な新規な抗潰瘍剤を提

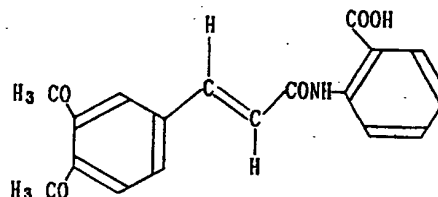
供することにある。

[課題を解決するための手段]

本発明者らは、式

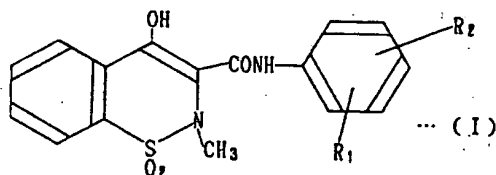


で示される、抗炎症剤、ピロキシカムの基本骨格構造と、式



で示される、抗アレルギー剤、トラニラストの基本骨格構造とを併有する多種のハイブリッド化合

物を合成し、その生理活性について検討を加えた。その結果、一般式 (I)



(但し、R<sub>1</sub> は2-COOH、3-COOH、4-COOHおよび2-(5'-テトラゾイル)基からなる群より選択される1種の置換基であり、R<sub>1</sub> が2-COOHのとき R<sub>2</sub> はHまたは4-NO<sub>2</sub>、R<sub>1</sub> が3-COOH、4-COOHまたは2-(5'-テトラゾイル)基のとき R<sub>2</sub> はHである)

で表される、特定のチアジン-1, 1-ジオキソド誘導体が、優れた防御因子増強作用を有し抗潰瘍剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

一般式 (I) のハイブリッド化合物のベースとなったピロキシカムおよびトラニラストが抗潰瘍作用を有しないことから、この一般式 (I) の化合物の抗潰瘍作用は、ハイブリッド化によって新たに出現した生理活性である。

上記の如く、一般式 (I) において、R<sub>1</sub> は2-COOH、3-COOH、4-COOHおよび2-(5'-テトラゾイル)基からなる群より選択される1種の置換基に限定され、R<sub>1</sub> が2-COOHのとき R<sub>2</sub> はHまたは4-NO<sub>2</sub>に、R<sub>1</sub> が3-COOH、4-COOHまたは2-(5'-テトラゾイル)基のとき R<sub>2</sub> はHに限定される。

その理由は、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が上記の如き関係にあると、後述の実施例より明らかなように、優れた抗潰瘍作用が得られるのに対し、例えば、R<sub>1</sub> を2-COOHとし R<sub>2</sub> を4-Clとした場合や、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> を共にHとした場合等、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> が上記の如き関係を満たさないと、抗潰瘍作用が得られないことが確認されているからである。

一般式 (I) で表されるチアジン-1, 1-ジ

オキシド誘導体において、 $R_1$  が2-(5'-トトラゾイル)基で、 $R_2$  がHである化合物が特に抗潰瘍作用に優れている。

本発明において、一般式(I)のチアジン-1,1-ジオキシド誘導体は、防御因子増強作用を有するため、単独で用いてもよいが、他の防御因子増強剤や、シメチジン等の攻撃因子抑制剤と併用することもできる。

本発明の抗潰瘍剤の投与剤型としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等の経口用固形剤やシロップ剤等の経口用液体剤を挙げることができ、製剤化の際には通常の製剤坦体を用いて常法により製造することができる。

すなわち、経口用固形剤を調製する場合は、上記有効成分に賦形剤を添加し、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化

ケイ素等を用いることができ、結合剤としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビヤゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等を用いることができる。また崩壊剤としては、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等を用いることができ、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等を用いることができる。着色剤としては医薬品に添加することが許容されてい物質を用い、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脂、芳香酸、ハッカ油、竜腦、桂皮末等を用いることができる。

なお、経口用固形剤とするにあたっては、糖衣、ゼラチン衣等によりコーティングしてもさしつかえないことはもちろんである。

経口用液体剤とする場合には、例えば通常のシ

ロップ剤(溶液)では、甘味剤として白糖、ソルビトール等を添加し、溶解補助剤としてソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、エチレンジアミン、グリセリン等を添加し、必要に応じてパラオキシ安息香酸エステル類、安息香酸ナトリウム、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム等の防腐剤を添加する。また、懸濁シロップ剤とする場合には、上記製剤原料の他に、懸濁剤としてアラビヤゴム、トラガント、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース等を添加する。

本発明の抗潰瘍剤を消化性潰瘍罹患者に投与する場合、その投与量は潰瘍の発生部位、病状の程度、罹患者の年齢、健康状態、併用する薬剤の有無等により異なるため特定することはできないが、有効成分であるチアジン-1,1-ジオキシド誘導体を概ね1~1000mg/kg/日の割合で投与することにより、所望の効果をj得ることができる。

#### [実施例]

以下、本発明の実施例について説明する。

#### 実施例1

体重が200~250gのSD系雄性ラット5個体からなるグループを9グループ用い、各個体とも24時間絶食させた後に、150mM塩酸-60%エタノールを1.0ml/200gの割合で経口投与して、塩酸-エタノール潰瘍を惹起させた。

この後、1グループを対照群として、塩酸-エタノール投与の1時間後にエーテル致死せしめて胃を摘出し、胃内に生理食塩水10mlを注入した後、1%ホルマリン液中に10分間浸漬して固定し、胃を大湾に沿って切開して、解剖顕微鏡下(×10)にて腺胃部に発生した粘膜潰瘍の長さ(mm)を測定し、5個体の長さの平均値を潰瘍係数とした。

一方、他の8グループは、塩酸-エタノール投与の30分前に、

- ① 前述の一般式(I)で $R_1$ が2-(5'-トトラゾイル)基で $R_2$ がHであるチアジン-1,1-ジオキシド誘導体(以下、SC-200と称す)を3mg/kg経口投与するグル

ープ、

② SC-200を10mg/kg経口投与するグループ、

③ SC-200を30mg/kg経口投与するグループ、

④ SC-200を100mg/kg経口投与するグループ、

⑤ 前述の一般式(I)で  $R_1$  が2-COOHで  $R_2$  がHであるチアジン-1, 1-ジオキシド誘導体(以下、SC-100と称す)を10mg/kg経口投与するグループ、

⑥ 前述の一般式(I)で  $R_1$  が2-COOHで  $R_2$  が4-NO<sub>2</sub>であるチアジン-1, 1-ジオキシド誘導体(以下、SC-113と称す)を10mg/kg経口投与するグループ、

⑦ 前述の一般式(I)で  $R_1$  が4-COOHで  $R_2$  がHであるチアジン-1, 1-ジオキシド誘導体(以下、SC-170と称す)を10mg/kg経口投与するグループ、

とに分け、対照群と同様にして粘膜潰瘍の長さ

(mm)を測定して各グループの潰瘍係数を算出し、さらに各チアジン-1, 1-ジオキシド誘導体の塩酸-エタノール潰瘍に対する抑制率を、次式に基づいてグループ毎に算出した。

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{X_c - X}{X_c} \times 100$$

$X_c$  : 対照群の潰瘍係数

$X$  : 各チアジン-1, 1-ジオキシド誘導体の投与群の潰瘍係数

これらの結果を表-1に示す。

表-1から明らかなように、SC-200、SC-100、SC-113およびSC-170のいずれも塩酸-エタノール潰瘍に対する抗潰瘍作用を有しており、特にSC-200を10~100mg/kg経口投与した場合、SC-100を10mg/kg経口投与した場合およびSC-113を10mg/kg経口投与した場合の抑制率は、76.9~95.7%と極めて高いものであった。

比較例1

実施例1の比較例として、塩酸-エタノール投与の30分前に、防御因子増強剤の1つである塩酸セトラキサートを30mg/kg経口投与した場合および100mg/kg経口投与した場合の潰瘍係数と抑制率を、実施例1と同様にして測定した。この結果も表-1に示す。

表-1から明らかなように、塩酸セトラキサートを30mg/kg経口投与した場合の抑制率は44.5%、100mg/kg経口投与した場合の抑制率は73.0%であり、同一投与量のSC-200に比べ、はるかに抑制率が低かった。

比較例2~3

塩酸-エタノール投与の30分前に、前述の一般式(I)で  $R_1$  と  $R_2$  がともにHである、本発明の限定範囲外のチアジン-1, 1-ジオキシド誘導体(以下、SC-001と称す)を10mg/kg経口投与した場合(比較例2)、および前述の一般式(I)で  $R_1$  が2-COOHで  $R_2$  が4-C1である、本発明の限定範囲外のチアジン-1, 1-ジオキシド誘導体(以下、SC-103と称

す)を10mg/kg経口投与した場合(比較例3)の潰瘍係数と抑制率を、実施例1と同様にして測定した。この結果も表-1に示す。

表-1から明らかなように、SC-001を投与した場合の抑制率は-50.5%、SC-103を投与した場合の抑制率は-45.7%であり、いずれの場合も抗潰瘍作用は認められなかった。

(以下、余白)

表-1

		抗潰瘍剤	投与量 <sup>*1</sup> (mg/kg)	潰瘍係数 (mm)	抑制率 (%)
実施例 1	①	SC-200	3	202.5	37.5
	②	"	10	21.0	93.5
	③	"	30	13.9	95.7
	④	"	100	15.2	95.3
	⑤	SC-100	10	75.0	76.9
	⑥	SC-113	10	44.0	86.4
	⑦	SC-170	10	190.0	41.4
		対 照 群 <sup>*2</sup>	—	324.0	—
比較例	1	塩酸セトラキサート	30	179.7	44.5
		"	100	87.6	73.0
	2	SC-001	10	487.5	-50.5
	3	SC-103	10	472.0	-45.7

\*1: いずれも経口投与。

\*2: 抗潰瘍剤は使用せず。

潰瘍に対する抗潰瘍作用をも有しており、特に100mg/kg投与した場合の抑制率は、86.5%と極めて高いものであった。

## 比較例 4

実施例2の比較例として、水浸拘束の60分前に、攻撃因子抑制剤の1つであるシメチジンを30mg/kg経口投与した場合の潰瘍係数と抑制率を、実施例2と同様にして測定した。この結果を表-2に示す。

表-2から明らかなように、シメチジンを30mg/kg経口投与した場合の抑制率は64.8%であった。

(以下、余白)

## 実施例 2

体重が200~250gのSD系雄性ラット5個体からなるグループを3グループ用い、各個体とも16時間水浸拘束して、水浸拘束ストレス潰瘍を惹起させた。

この後、1グループを対照群として、水浸拘束直後にエーテル致死せしめて、実施例1の対照群と同様に腺胃部に発生した粘膜潰瘍の長さ(mm)を測定し、5個体の長さの平均値を潰瘍係数とした。

一方、他の2グループは、水浸拘束の60分前にSC-200を30mg/kg経口投与するグループと100mg/kg経口投与するグループとに分け、対照群と同様にして各個体の粘膜潰瘍の長さ(mm)を測定して各グループの潰瘍係数を算出し、さらにSC-200の水浸拘束ストレス潰瘍に対する抑制率を、実施例1と同様にして算出した。この結果を表-2に示す。

表-2から明らかなように、本発明の抗潰瘍剤の1つであるSC-200は、水浸拘束ストレス

表-2

SC-200の 投与量 <sup>*1</sup>	潰瘍係数 (mm)	抑制率 (%)
30	10.6	56.6
100	3.3	86.5
対 照 群 <sup>*2</sup>	24.4	—
比較例 4 <sup>*3</sup>	8.6	64.8

\*1: いずれも経口投与。単位はmg/kg。

\*2: 抗潰瘍剤は使用せず。

\*3: 抗潰瘍剤としてシメチジン30mg/kgを経口投与。

[チアジン-1, 1-ジオキソ誘導体の製造例]

## (1) SC-200

6重畳部の4-ヒドロキシ-2-メチル-3-メトキシカルボニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-1, 1-ジオキソと3, 6重畳部の2-(5'-テトラゾイル)-アニリンとを混合し、得られた混合物を100重畳部のo-キシレン中で24時間

還流下に加熱して縮合させた後、不溶物を熱時濾取し、パーキシレンで洗浄した後の残渣をジオキサン-水から再結晶させて、

SC-200(前述の一般式(I)で、  
R<sub>1</sub>が2-(5'-テトラゾイル)基で  
R<sub>2</sub>がHである)を得た。融点 256~  
258℃

(2) SC-100、SC-113およびSC-  
170

出発物質および反応条件を適宜変えた以外はSC-200の製造の場合と同様にし  
て、上記4種の化合物を得た。

これらの化合物の融点は以下のとうりである。

SC-100	259~262℃
SC-113	284~288℃
SC-170	290℃以上

#### [急性毒性試験]

ddy系雄性マウスを用いて静脈投与による急性毒性試験を行ったところ、SC-200は10

mg/kg~500mg/kgの投与範囲において死亡例を認めなかった(各群5個体)。

#### [発明の効果]

以上説明したように、本発明の抗潰瘍剤は、消化性潰瘍に対する優れた抗潰瘍作用を有し、かつ極めて低毒性である。

したがって、本発明の抗潰瘍剤を使用することにより、消化性潰瘍の内科的治療法を更に多様化することが可能となる。

出願人 株式会社 日本ハイボックス

代理人 弁理士 中 村 静 男